

<b>(110) Number of the publication</b>		
<b>(130) Kinds of the document</b>	<b>C1</b>	
<b>(140) Dates of the publication</b>	<b>1997.11.27</b>	
<b>(190) Countries of the publication</b>	<b>RU</b>	
<b>(210) Registration numbers of the application</b>	<b>50</b>	
<b>MEDICINAL PREPARATION FOR VIRAL INFECTION TREATMENT</b>		
<b>(220) Dates of application</b>	<b>1992.02.11</b>	
<b>(460) Dates of the publication of the formula of the invention</b>	<b>19</b>	
<b>(516) Numbers of edition МПК</b>	<b>6</b>	
<b>(511) Basic Indexes МПК</b>	<b>A61K38/21</b>	
<b>(511) Basic Indexes МПК</b>	<b>A61K9/00</b>	
<b>The name</b>	<b>MEDICINAL PREPARATION FOR VIRAL</b>	
<b>INFECTIION TREATMENT</b>		
<b>(711) Names of the applicant</b>	<b>Nauchno-proizvodstvennoe predpriyatiye "Trinita"</b>	
<b>(721) Names of the inventor</b>	<b>Dzhumigo P.A.</b>	
<b>(721) Names of the inventor</b>	<b>Isaev V.A.</b>	
<b>(721) Names of the inventor</b>	<b>Pavlova L.A.</b>	
<b>(721) Names of the inventor</b>	<b>Semenova T.B.</b>	
<b>(731) Names патентообладателя</b>	<b>Nauchno-proizvodstvennoe predpriyatiye "Trinita"</b>	

**№2097061. Abstract**

**FIELD:** pharmacy. **SUBSTANCE:** preparation is the combined formula consisting of a mixture of interferon and substance containing 2.2 % polyunsaturated fatty acids, not less, and showing antioxidant property. The latter substance is eiconol that has 28-30 % polyunsaturated fatty acids. Preparation has components at the following amounts: interferon 500000 IU, polyunsaturated fatty acids 0.045-0.08 g. Preparation can be made as rectal capsule or suppository and administrated by rectal route. Preparation can be used for treatment viral, bacterial infections and chlamydiosis and other diseases passing on immunodeficiency background. **EFFECT:** simplified treatment, high antiviral and antiinfectious activity. 5 cl, 3 tbl



(19) RU (11) 2097061 (13) C1  
(51) 6 A 61 K 38/21, 9/00

Комитет Российской Федерации  
по патентам и товарным знакам

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ  
к патенту Российской Федерации

(21) 5036366/14 (22) 11.02.92

(46) 27.11.97 Бюл. № 33

(72) Джумиго П.А., Исаев В.А., Павлова  
Л.А., Семенова Т.Б.

(71) (73) Научно-производственное пред-  
приятие "Тринита"

(56) Вопросы вирусологии. - М.: 1989, N 2,  
с.180 - 183.

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ  
ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(57) Лекарственный препарат на основе  
интерферона для лечения вирусных, хла-  
мидийных и бактериальных инфекций мо-  
жет быть использован для лечения  
болезней, протекающих на фоне иммуноде-  
фицита. Новизна препарата заключается в  
том, что он представляет единую лекарст-

венную форму из смеси интерферона и ве-  
щества, содержащего не менее 2,2% пол-  
иненасыщенных жирных кислот и  
обладающего антиоксидантными свойствами.  
В качестве этого вещества может быть ис-  
пользован зиконол, содержащий 28 - 30%  
полиненасыщенных жирных кислот. Препа-  
рат содержит ингредиенты в следующем  
количестве: интерферон - 500000 МЕ, пол-  
иненасыщенные жирные кислоты - 0,045 -  
0,08 г. Препарата может быть выполнен в  
виде ректальной капсулы или свечи и вво-  
дится ректально. Создание единой лекарст-  
венной формы значительно упрощает  
процесс лечения при сохранении высокой  
противовирусной и антиинфекционной ак-  
тивности препарата. 4 з.п. ф-лы, 3 табл.

RU

2097061

C1

C1

2097061

RU



Изобретение относится к фармакологии, в частности к лекарственным препаратам на основе интерферона, и может быть использовано для лечения инфекций, вызванных вирусами, бактериями, хламидиями, простейшими, и протекающими на фоне иммунодефицита.

Известен комплекс отдельных препаратов для лечения вирусных инфекций, состоящий из интерферона, который вводят ректально в виде водного раствора, и витаминов Е и С, которые вводят в виде масляного раствора внутримышечно параллельно с интерфероном (авт. св. СССР N 1530189, кл. A 61 K 45/02, 1988).

Ректальное введение интерферона не вызывает нежелательных побочных явлений в виде тошноты, головокружения, повышения температуры, как это имеет место при внутрисистемном, внутримышечном или подкожном введении, и способствует быстрому всасыванию препарата, достижению высокой концентрации его в крови, выпадению барьерной функции печени и улучшению его циркуляции в кровяном русле (В.В. Малиновская и др. "Функционирование системы интерферона при различных способах и дозах введения рекомбинантного альфа-2-интерферона". Вопросы вирусологии. 1989, N 2, с. 180 - 183).

Введение параллельно с интерфероном витаминов Е и С - веществ, обладающих антиоксидантными свойствами, приводит к предотвращению значительного нарушения липидного обмена вследствие интенсификации перекисного окисления липидов, нормализации функционирования системы интерферона и, в конечном итоге, интенсивному снижению содержания возбудителя инфекций.

Однако наличие комплекса отдельных препаратов и раздельное их введение больному создает определенные неудобства, усложняет процесс лечения. Кроме того, введение интерферона в виде водного раствора ректально затрудняет точное его дозирование и ведет к потерям при введении препарата из-за возможного затекания водного раствора из прямой кишки в сigmoidную.

Установлено также, что использование в качестве антиоксиданта витамина Е (альфатокоферола ацетата) приводит в ряде случаев (10 - 20%) к появлению аллергических реакций в виде крапивницы, а введение его внутримышечно в виде масляного раствора приводит в ряде случаев к образованию долго-

не рассасывающихся инфильтратов - олеогранулем.

За прототип принят препарат, содержащий генно-инженерный интерферон и выполненный в виде водного его раствора ("Вопросы вирусологии". 1989, N 2, с.180-183).

Задача изобретения - создание единого лекарственного препарата на основе интерферона, обладающего высокой противовирусной и антимикробной активностью для лечения вирусных, хламидийных и бактериальных инфекций и представляющего собой однокомпонентную форму, вводимую одновременно единным способом.

Сущность изобретения заключается в том, что лекарственный препарат на основе генно-инженерного интерферона, согласно изобретению, дополнительно включает вещество, содержащее не менее 2,2% массы полиненасыщенных жирных кислот и триглицериды, и фосфолипиды - остальное, при следующем содержании компонентов препарата:

Генно-инженерный интерферон, МЕ

500000

Полиненасыщенные жирные

кислоты, г

0,045 - 0,08

Установлено, что полиненасыщенные жирные кислоты (высшие карбоновые кислоты с 0 степенью непредельности) обладают антиоксидантными свойствами (Ф.З. Меерсон "Адаптация, стресс и профилактика", М. 1980, с. 227), и потому применение веществ, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, в смеси с интерфероном в одной лекарственной форме обеспечивает сохранение той же противовирусной активности, которая наблюдается при раздельном введении различными способами интерферона и применяемого до настоящего времени антиоксиданта - витамина Е (альфа-токоферола ацетата). Применение в качестве антиоксиданта вещества, содержащего полиненасыщенные жирные кислоты, фосфолипиды и триглицериды, позволит избежать аллергических осложнений, возникающих при введении альфа-токоферола ацетата.

В качестве вещества, содержащего полиненасыщенные жирные кислоты, может быть использован эйконол.

Эйконол (ТУ 400 СП "А"-1145-118-00) является известным веществом, представляющим собой фракцию липидов, полученную в процессе переработки гидробионтов.

Эйконол - это маслянистая жидкость, обладающая степенью непредельности 160 - 210 г J<sub>2</sub>. Эйконол содержит 28 - 30%

полиненасыщенных жирных кислот и триглицериды, и фосфолипиды - остальное.

При использовании в препарате эйконола на 500000 МЕ интерферона его добавляют в количестве 0,15 - 0,25 г, что в пересчете на содержание полиненасыщенных жирных кислот составляет 0,045 - 0,075 г.

В качестве вещества, содержащего полиненасыщенные жирные кислоты, может быть использована и другая фракция липидов, полученная в процессе переработки гидробионтов, со степенью непредельности 150 - 160 г Д2. Эта фракция, условно названная авторами эйглисолом, содержит 18 - 20% полиненасыщенных жирных кислот и триглицериды, и фосфолипиды - остальное.

Поскольку эйглисол содержит меньший процент полиненасыщенных жирных кислот, чем эйконол, то его добавляют в препарат в количестве большем, чем эйконол, а именно - 0,25 - 0,4 г, что в пересчете на содержание полиненасыщенных кислот составляет 0,05 - 0,08 г.

Предлагаемый препарат может быть выполнен в виде ректальной желатиновой капсулы, при этом, если в качестве вещества, содержащего полиненасыщенные жирные кислоты, используют эйконол, то в препарат добавляют растительное или вазелиновое масло в количестве 1,35 - 1,75 г до стандартной массы содержимого капсулы - 1,5 - 2,0 г.

Предлагаемый препарат может быть выполнен также в виде свечи, при этом, если в качестве вещества, содержащего полиненасыщенные жирные кислоты используют эйконол, то в препарат добавляют любую известную липофильную основу в количестве 0,85 - 3,75 г до стандартной массы свечи - 1,0 - 4,0 г.

Создание единой лекарственной формы, вводимой одномоментно единым способом, включающей интерферон и вещество, содержащее полиненасыщенные жирные кислоты, значительно упрощает процесс лечения и при этом обеспечивает сохранение той же противовирусной активности, которая наблюдается при раздельном введении различными способами отдельных препаратов - интерферона и витамина Е.

Выполнение препарата в виде ректальной желатиновой капсулы или свечи позволяет более точно дозировать компоненты, обеспечивает возможность ректального его введения именно в тот отдел кишечника (средний отдел прямой кишки), где обеспечивается наиболее полное всасывание, а также позволяет избежать осложнений, возникаю-

щих при внутримышечном введении масляного раствора.

Кроме того, установлено, что введение в препарат веществ, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, обладающие антиоксидантными свойствами, предотвращает разрушение молекулярной структуры интерферона, которая наблюдается при манипуляциях, проводимых в ходе приготовления препарата, а также в результате окисления атмосферным кислородом, что, в свою очередь, обеспечивает стабильность интерферона в готовой лекарственной форме.

Для экспериментальной проверки заявляемого препарата в асептических условиях было изготовлено 14 свечей и рекапальных капсул из смеси генно-инженерного интерферона с различным содержанием эйконола и эйглисола, и была проверена их противовирусная активность титрованием по общепринятой методике на культуре ткани диплоидных фибропластов человека М-19 (Соловьев В.Д. Интерферонообразование в теории и практике медицины. Медицина, 1981).

Непосредственно перед титрованием вы свобождение веществ из свечей и капсул проводили на магнитной мешалке в 10 мл физиологического раствора в течение 15 мин при температуре +37°C.

В качестве индикаторного вируса в процессе титрования использовали вирус энцефаломиокардита мышей.

Результаты проверки препарата с различным содержанием эйконола были следующие (табл. 1).

Результаты проверки препарата с различным содержанием эйглисола были следующие (табл. 2).

Таким образом, опытным путем на культуре клеток было установлено, что для общепринятой дозы интерферона - 500000 МЕ - оптимальное количество полиненасыщенных жирных кислот в веществах, добавляемых в препарат, составляет 0,045 - 0,08 г. Именно при таком содержании полиненасыщенных жирных кислот препарат обладает максимальной противовирусной активностью. Количество кислот меньше 0,045 г, предположительно, не предотвращает частичного разрушения генно-инженерного интерферона в процессе приготовления лекарственных форм. Количество кислот, большее 0,08 г, предположительно, подавляет биологическую активность интерферона.

Минимальное процентное содержание полиненасыщенных жирных кислот в веществе, добавляемом в препарат, изготавливаемый в виде ректальной капсулы, определено

исходя из максимального допустимой массы содержимого капсулы, составляющей 2,0 г, а также из минимально допустимого количества полиненасыщенных жирных кислот, при котором препарат обладает максимальной противовирусной активностью, составляющей 0,045 г для дозы интерферона в 500000 МЕ. Минимальное процентное содержание полиненасыщенных жирных кислот от массы содержимого капсулы составляет 2,2%. При введении в препарат вещества, содержащего минимальное количество (2,2%) полиненасыщенных жирных кислот, оно должно быть введено в количестве, равном

ректальной капсулы, т.е. 2,0 г. При использовании вещества, содержащего процент полиненасыщенных жирных кислот, больший минимального, оно добавляется в меньшем количестве, например, при использовании эйглисола, содержащего 18 - 20% полиненасыщенных жирных кислот, он добавляется в количестве 0,25 - 0,4 г, а при использовании эйконола, содержащего 28 - 30% полиненасыщенных жирных кислот, он добавляется в количестве 0,15 - 0,25 г. При этом, при изготовлении ректальных капсул, масса содержимого которых повышает минимальные количества эйконола и эйглисола, в препарат добавляют масло растительное или вазелиновое.

Минимальное процентное содержание полиненасыщенных жирных кислот, добавляемых в препарат, изготавливаемый в виде свечи, определено исходя из максимально допустимой массы свечи 4,0 г, содержащей не менее 2,0 г вещества с полиненасыщенными жирными кислотами жидкой фазы, а также из минимально допустимого количества полиненасыщенных жирных кислот, при котором препарат обладает максимальной противовирусной активностью, составляющей 0,045 г для дозы интерферона в 500000 МЕ. Минимальное процентное содержание полиненасыщенных жирных кислот от массы упомянутого вещества составляет 2,2%. При введении в препарат вещества, содержащего 4,5% полиненасыщенных жирных кислот, оно должно быть введено в количестве, равном минимально допускаемой массе жидкой фазы вещества, равной 1,0 г, остальное - липофильная основа.

При использовании вещества, содержащего процент полиненасыщенных жирных кислот, больший минимального, оно добавляется в меньшем количестве. Суппорторий до стандартной массы доводится добавлением липофильной основы.

Таким образом, установлено, что минимальное количество полиненасыщенных жирных кислот, содержащееся в веществе, вводимом в предлагаемый препарат, и для свечей, и для ректальных капсул составляет 2,2% от массы вещества.

By неописанным образом была также проверена противовирусная активность препаратов с различным составом ингредиентов, необходимых для приготовления ректальных капсул и свечей, и в различной их комбинации. Ниже приведены результаты проверки (табл. 3).

Как видно из табл. 3, приготовление препарата на основе генно-инженерного интерферона и эйконола в виде ректальной капсулы из интерферона и твердого жира, ведет к снижению биологической активности интерферона, введение же в состав препарата эйконола и эйглисола ведет к его стабилизации, а соединение этой смеси с твердым жиром или растительным маслом не изменяет начальной противовирусной активности этой смеси. Использованные дозы ингредиентов не вызывали изменений токсичного характера фибробластных клеток М-19. При выполнении заявляемого препарата в виде ректальных капсул его готовят следующим образом:

Генно-инженерный интерферон (порошок) в количестве 500000 МЕ растворяют в 0,15 - 0,25 г эйконола или 0,25 - 0,4 г эйглисола (мастистые жидкости), добавляя при этом детергент для равномерного распределения интерферона в препарате, например, твин-80 в количестве 0,06 г. Приготовленную массу тщательно перемешивают и добавляют растительное масло, например, подсолнечное, в количестве 1,35 - 1,75 г для эйконола и 1,25 - 1,6 г для эйглисола до конечной массы препарата в 1,5 - 2,0 г, что является стандартной массой содержимого ректальных капсул. Предварительно формуют желатиновые оболочки капсул маканием. Затем оболочки заполняют приготовленной массой и запаивают.

При выполнении заявляемого препарата в виде свечей его готовят следующим образом.

Генно-инженерный интерферон в количестве 500000 МЕ растворяют в 0,15 - 0,25 г эйконола или 0,25 - 0,4 г эйглисола, добавляя при этом детергент твин-80 в количестве 0,06 г. Приготовленную массу тщательно перемешивают и вливают в расплавленную липофильную основу и разливают в формы.

В качестве основы можно использовать твердый жир в количестве 0,85 - 3,75 г для эйконола и 0,75 - 3,6 г - для эйглисола,

чтобы конечная масса свечи составляла 1,0 - 4,0 г - общепринятая масса ректальных свечей. Температура расплавленной основы

не должна превышать 37 - 40°C для предотвращения разрушения интерферона.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственный препарат для лечения вирусных инфекций, содержащий генно-инженерный интерферон, отличающийся тем, что он дополнительно содержит вещество, содержащее не менее 2,2% от массы полиненасыщенных жирных кислот, фосфолипиды и триглицериды - остальное при следующем соотношении компонентов:

Генно-инженерный интерферон, МЕ 500000  
Вещество, содержащее полиненасыщенные жирные кислоты, г 0,045 - 0,4

2. Препарат по п.1, отличающийся тем, что в качестве полиненасыщенной жирной кислоты, фосфолипидов и триглицеридов содержит эйглисол при следующем соотношении компонентов:

Генно-инженерный интерферон, МЕ 500000  
Эйглисол, г 0,25 - 0,4

3. Препарат по п.1, отличающийся тем, что в качестве полиненасыщенной жирной кислоты, фосфолипидов и триглицеридов содержит эйконол при следующем соотношении компонентов:

Генно-инженерный интерферон, МЕ 500000  
Эйконол, г 0,15 - 0,25

4. Препарат по п.3, отличающийся тем, что он выполнен в виде ректальной желатиновой капсулы.

5. Препарат по п.3, отличающийся тем, что он выполнен в виде свечи.

Таблица 1

Количество генно-инженерного интерферона в МЕ	Количество эйконола в г	Кол-во полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав эйконола в г	Противовирусная активность препарата в МЕ
500 000	0,1	0,01	250 000
500 000	0,15	0,045	500 000
500 000	0,2	0,06	500 000
500 000	0,25	0,075	500 000
500 000	0,3	0,09	250 000
500 000	0,4	0,12	250 000
500 000	0,7	0,21	60 000

Таблица 2

Количество генно-инженерного интерферона в МЕ	Количество эйконола в г	Кол-во полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав эйконола в г	Противовирусная активность препарата в МЕ
500 000	0,15	0,03	250 000
500 000	0,25	0,05	500 000
500 000	0,3	0,06	500 000
500 000	0,4	0,08	500 000
500 000	0,5	0,1	250 000
500 000	0,6	0,12	250 000
500 000	0,7	0,14	250 000

Таблица 3

Состав препарата	Количество ингредиентов	Противовирусная активность препарата
1	2	3
Генно-инженерный интерферон (гаммаферон, реаферон, реальферон) в растворе	500 000 МЕ	500 000 МЕ
Генно-инженерный интерферон эйконол	500 000 МЕ 0,2 г	500 000 МЕ
Генно-инженерный интерферон эйконол	500 000 МЕ 0,2 г	500 000 МЕ
твин-80	0,06 г	
твердый жир	2,8 г	
Генно-инженерный интерферон эйконол	500 000 МЕ 0,2 г	500 000 МЕ
твин-80	0,06 г	
растительное масло	1,8 г	
Генно-инженерный интерферон эйглисон	500 000 МЕ 0,3 г	500 000 МЕ
Генно-инженерный интерферон эйглисон	500 000 МЕ 0,3 г	500 000 МЕ
твин-80	0,06 г	
твердый жир	2,7 г	
Генно-инженерный интерферон эйглисон	500 000 МЕ 0,3 г	500 000 МЕ
твин-80	0,06 г	
растительное масло	1,7 г	
Генно-инженерный интерферон твин-80	500 000 МЕ 0,06 г	500 000 МЕ
твердый жир	3,0 г	
Эйконол	0,2 г	
твин-80	0,06 г	
твердый жир	2,8 г	
Тайн-80	0,06 г	
твердый жир	3,0 г	
Твердый жир	3,0 г	

---

Заказ №  
ВНИИПИ, Рег. ЛР № 040720  
113834, ГСИ, Москва, Раушская наб. 4/5

121873, Москва, Бережковская наб., 24 стр. 2.  
Производственное предприятие «Патент»